

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 77 00853**

(54) Nouveaux dérivés du cyclopentane utilisables comme hypertenseurs et anti-ulcère gastrique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). C 07 C 69/00; A 61 K 31/19; C 07 C 61/38.

(22) Date de dépôt ..... 13 janvier 1977, à 14 h 52 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 14 janvier 1976, n. 1.384/1976 au nom de May and Baker Limited.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 32 du 12-8-1977.

(71) Déposant : MAY AND BAKER LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

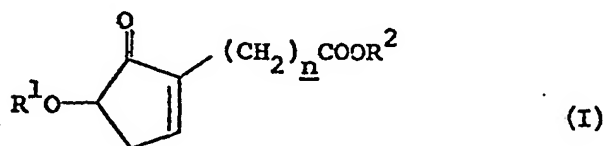
(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

La présente invention a trait à de nouveaux dérivés du cyclopentane, à un procédé pour leur préparation et aux compositions pharmaceutiques qui en contiennent.

Cette invention concerne les nouveaux dérivés du cyclopentane de  
5 formule générale :



[dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle carboxy-  
lique, par exemple un groupe alcanoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant  
de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe benzoyle, R² représente un atome  
10 d'hydrogène ou un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de  
1 à 12 (par exemple de 1 à 4 ou de 7 à 12) atomes de carbone et n représente  
un nombre entier de 4 à 8, de préférence 6] et, quand R² représente un atome  
d'hydrogène, leurs sels, par exemple les sels de métaux alcalins (tels que le  
sodium ou le potassium), de métaux alcalino-terreux (tels que le calcium ou  
15 le magnésium), d'ammonium ou d'amines (par exemple l'éthylamine, la triéthyla-  
mine ou la pyridine).

Comme on le voit, la structure représentée dans la formule géné-  
rale (I) a au moins un centre chiral, ce centre étant sur l'atome de carbone  
de l'anneau auquel est attaché le groupe R¹O-. Outre ce centre chiral, il  
20 peut apparaître d'autres centres chiraux dans les groupes acyles ou alcoyles  
représentés par les symboles R¹ et R². La présence de centres chiraux, comme  
on le sait, conduit à l'existence d'isomérisie. En conséquence, tous les iso-  
mères de formule générale (I), et leurs mélanges, sont englobés dans le do-  
maine de la présente invention.

25 Les composés de formule (I) et, quand R² représente un atome d'hy-  
drogène, leurs sels non-toxiques, ont d'intéressantes propriétés pharmacolo-  
giques parmi lesquelles, en particulier, la génération d'hypertension et  
l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique. Dans des tests de screening  
en laboratoire, on a trouvé que les composés englobés par la formule (I)  
30 provoquent :

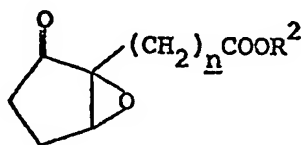
a) une élévation de 10 mmHg de la tension artérielle moyenne chez le rat  
à tension normale traité à la pempidine et anesthésié à l'uréthane, à des  
doses comprises entre 20 et 50 µg par kg de poids corporel de l'animal, en  
administration intraveineuse; et

b) une inhibition de 10 à 35 % de la sécrétion d'acide gastrique provoquée par la pentagastrine chez le rat, à la dose de 50 µg par kg de poids corporel de l'animal et par minute quand on l'administre oralement en solution dans une solution aqueuse de chlorure de sodium pendant 60 minutes.

- 5 Par conséquent, ces composés sont utiles pour le traitement ou la prévention de l'hypotension ou pour l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique.

Les composés de formule (I) et, là où ils sont utilisables, leurs sels, sont aussi utiles comme intermédiaires dans la préparation des hydroxy-10 prostaglandines et de leurs dérivés et analogues. Les prostaglandines ont d'utiles propriétés pharmacologiques, par exemple la génération d'hypotension, la bronchodilatation, l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique et la stimulation de la contraction utérine, et, en conséquence, ils sont utiles comme produits pharmaceutiques et comme ingrédients de compositions pharmaceutiques.

- 15 Selon une autre caractéristique de la présente invention, on prépare les composés de formule (I) par réaction d'un composé de formule générale :



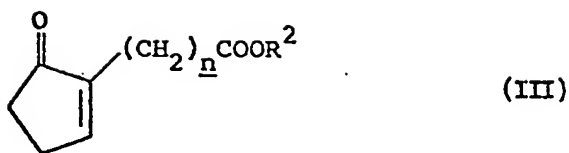
(II)

- (dans laquelle  $R^2$  et  $n$  sont tels que définis précédemment) avec un acide minéral ou un acide carboxylique de formule  $R^{1'}-OH$  (dans laquelle  $R^{1'}$  représente 20 un groupe acyle carboxylique), de préférence comme milieu réactionnel, et, de préférence, à température élevée, par exemple à la température de reflux du mélange réactionnel.

- Quand le réactif acide est un acide minéral, le composé de formule (I) obtenu en est un dans lequel  $R^1$  représente un atome d'hydrogène et  $R^2$  et  $n$  25 sont tels que définis précédemment. De préférence, on exécute la réaction avec un acide minéral dilué, par exemple de l'acide sulfurique dilué, de préférence en présence d'un solvant organique inerte, par exemple l'acétone ou le dioxanne.

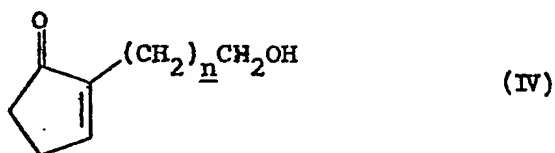
- Quand le réactif acide est un acide carboxylique, le composé de formule (I) obtenu en est un dans lequel  $R^1$  représente le groupe acyle correspondant au groupe acyle carboxylique  $R^{1'}$  de l'acide utilisé, et  $R^2$  et  $n$  sont tels 30 que définis précédemment.

Les composés de formule (II) se préparent par époxydation d'un composé de formule générale :



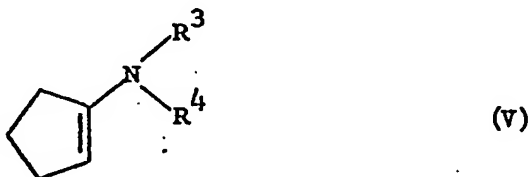
(dans laquelle  $R^2$  et  $n$  sont tels que définis précédemment), de préférence par réaction avec de l'eau oxygénée et un hydroxyde de métal alcalin (par exemple l'hydroxyde de sodium) dans un solvant organique inerte, par exemple un alcool contenant de 1 à 4 atomes de carbone (tel que le méthanol), à une température voisine de ou inférieure à la température ambiante, de préférence de 0° à 25°C.

Les composés de formule (III) dans laquelle  $R^2$  représente un atome d'hydrogène et  $n$  est tel que défini précédemment se préparent par oxydation d'un composé de formule générale :



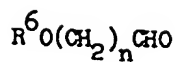
(dans laquelle  $n$  est tel que défini précédemment), de préférence par action de trioxyde de chrome et d'acide sulfurique aqueux en présence d'un solvant organique inerte, par exemple l'acétone, à une température voisine de ou inférieure à la température ambiante.

Les composés de formule (IV) se préparent par réaction d'un composé de formule générale :



[dans laquelle  $R^3$  et  $R^4$  représentent chacun un groupe alcoyle ou bien  $R^3$  et  $R^4$  ensemble représentent une chaîne hydrocarbonée à 4 ou 5 maillons, qui peut être interrompue par un ou deux atomes d'oxygène ou d'azote (de tels atomes d'azote additionnels étant de la forme  $-N=$  ou  $\begin{smallmatrix} R^5 \\ | \\ -N- \end{smallmatrix}$ ,  $R^5$  représentant un groupe alcoyle),

les atomes de carbone de ladite chaîne hydrocarbonée portant facultativement chacun un ou deux groupes alcoyles] avec un aldéhyde de formule générale :



(VI)

dans laquelle  $R^6$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe tétrahydropyranyle-2 non-substitué ou substitué par exemple par au moins un groupe alcoyle, et  $n$  est tel que défini précédemment. On exécute la réaction par chauffage des réactifs au sein d'un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure aromatique (tel que le benzène), avec élimination continue de l'eau, et, de préférence, à 60-120°C, puis hydrolyse en milieu aqueux acide (par exemple à l'aide d'acide chlorhydrique) et, de préférence, à la température ambiante, et enfin chauffage avec un acide (par exemple de l'acide chlorhydrique concentré), de préférence à environ 100°C, et de préférence dans un solvant organique inerte tel qu'un alcool (par exemple le butanol), pour faire se déplacer la double liaison de la position exocyclique à la position endocyclique.

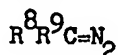
Selon une autre caractéristique de la présente invention, les composés de formule (I) dans laquelle  $R^2$  représente un groupe alcoyle de 1 à 12 atomes de carbone et  $R^1$  et  $n$  sont tels que définis précédemment, se préparent par estérification de l'acide carboxylique correspondant de formule (I) dans laquelle  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, par application ou adaptation de méthodes connues pour l'estérification des acides carboxyliques.

Ainsi, on peut effectuer l'estérification par réaction de l'acide carboxylique : a) avec un alcool de formule générale :



(VII)

(dans laquelle  $R^7$  représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 12 atomes de carbone) dont on peut employer un excès comme milieu solvant, en présence d'un acide minéral, par exemple l'acide chlorhydrique ou sulfurique, de préférence entre 50 et 160°C, et avantageusement à la température de reflux du mélange réactionnel; ou b) quand l'ester désiré est un composé de formule (I) dans laquelle  $R^2$  représente un groupe de formule  $-CHR^{8,9}$  (dans laquelle  $R^8$  et  $R^9$  sont identiques ou différents et représentent chacun un groupe alcoyle ou, de préférence, un atome d'hydrogène, le nombre total d'atomes de carbone dans le groupe  $-CHR^{8,9}$  étant au plus de 12), par réaction avec un diazoalcane de formule générale :



(VIII)

(dans laquelle  $R^8$  et  $R^9$  sont tels que définis précédemment) au sein d'un solvant organique inerte, de préférence un éther dialcoylique (par exemple l'éther diéthylique) et, de préférence, à la température ambiante.

A titre d'alternative, on fait réagir un sel d'argent d'un tel acide

carboxylique de formule (I) avec un halogénure d'alcoyle de formule générale :



(IX)

(dans laquelle  $Z^1$  représente un atome d'halogène et  $R^7$  est tel que défini précédemment), facultativement en présence d'un solvant organique inerte,

5 par exemple un hydrocarbure aromatique (tel que le benzène), à température élevée, par exemple entre 40 et 110°C, et avantageusement à la température de reflux du mélange réactionnel.

Les composés de formule (III) dans laquelle  $R^2$  représente un groupe alcoyle de 1 à 12 atomes de carbone et  $n$  est tel que défini précédemment peu-  
10 vent être préparés par estérification de l'acide carboxylique correspondant de formule (III) dans laquelle  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, par application ou adaptation des méthodes décrites ci-dessus pour l'estérification des acides carboxyliques de formule (I).

Selon une autre caractéristique de la présente invention, on prépare  
15 les composés de formule (I) dans laquelle  $R^1$  représente un atome d'hydrogène par hydrolyse, par des méthodes connues, des composés correspondants de cette même formule dans laquelle  $R^1$  représente un groupe acyle carboxylique, par exemple par action d'un carbonate de métal alcalin, tel que le carbonate de sodium, dans un milieu alcanolique aqueux, par exemple du méthanol aqueux.

20 Selon une autre caractéristique de la présente invention, les sels des acides carboxyliques de formule (I) dans laquelle  $R^2$  représente un atome d'hydrogène ( $R^1$  et  $n$  étant tels que définis précédemment) se préparent par application ou adaptation des méthodes connues pour la préparation des sels d'acides carboxyliques, par exemple par réaction de quantités stoechiométriques  
25 d'un acide de formule (I) (dans laquelle  $R^2$  représente un atome d'hydrogène) et de la base appropriée, par exemple un hydroxyde ou un carbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux, l'hydroxyde d'ammonium, l'ammoniac ou une amine, au sein d'un solvant convenable, qui est de préférence l'eau dans le cas de la préparation des sels de métaux alcalins et l'eau ou l'isopropanol dans le  
30 cas des sels d'amines. On peut isoler les sels par lyophilisation de la solution ou, s'ils sont suffisamment insolubles dans le milieu réactionnel, par filtration, après élimination d'une partie du solvant si c'est nécessaire.

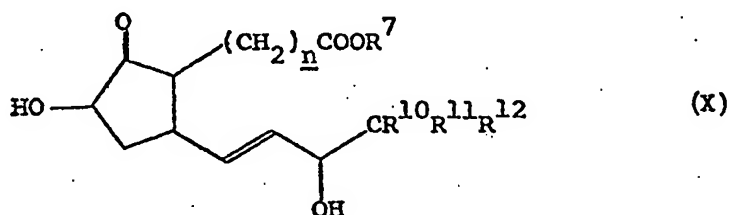
Tout en étant utiles par eux-mêmes et comme intermédiaires pour la préparation de prostaglandines et de leurs dérivés et analogues, les sels des  
35 acides de formule (I) dans laquelle  $R^2$  représente un atome d'hydrogène peuvent être utilisés dans un but de purification des acides de formule (I) dont ils dérivent, par exemple en tirant parti des différences de solubilités, dans

l'eau et dans les solvants organiques, entre les sels et les acides dont ils dérivent, par des techniques bien connues. Les acides correspondants de formule (I) peuvent être régénérés à partir de leurs sels par des méthodes connues, par exemple par traitement à l'aide d'un acide minéral, par exemple l'acide chlorhydrique dilué.

Il doit être entendu que lorsque, dans le présent texte, il est question de composés de formule (I), on veut parler aussi, quand le contexte le permet, de ces sels des composés de formule (I) dans laquelle  $R^2$  représente un atome d'hydrogène.

Comme on le comprendra aisément, les formes énantiomères des composés de l'invention, auxquelles donnent naissance le ou les centres chiraux mentionnés plus haut, peuvent être séparées par application ou adaptation de méthodes connues; par exemple, les formes énantiomères des composés acides de formule (I) dans laquelle  $R^2$  représente un atome d'hydrogène peuvent être séparées par formation de sels avec une base optiquement active, puis séparation des constituants de la paire de diastéréoisomères obtenue, par exemple par cristallisation fractionnée à partir d'un système solvant approprié, puis régénération séparée des acides énantiomères de formule (I).

Les hydroxy-10 prostaglandines et leurs dérivés et analogues qui peuvent être préparés à partir des composés de formule (I) comprennent les composés de formule générale :



dans laquelle  $R^7$  représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 12 (de préférence de 1 à 4 ou de 7 à 12) atomes de carbone,  $R^{10}$  et  $R^{11}$  sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone,  $R^{12}$  représente un atome d'hydrogène ou, de préférence, un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 10 (de préférence 3, 6 ou, plus particulièrement, 4) atomes de carbone, et  $n$  représente un nombre entier de 4 à 8, de préférence 6.

Dans les composés de formule (X), le groupe vinyène de la chaîne latérale  $-CH=CH-CH(OH)-CR^{10}R^{11}R^{12}$  est en configuration trans.

Comme on le voit, la structure représentée dans la formule générale (X) a au moins quatre centres chiraux, trois de ces centres étant sur les atomes de carbone de l'anneau auxquels sont attachés le groupe hydroxy et les chaînes latérales  $-(CH_2)_n COOR^7$  et  $-CH=CH-CH(OH)-CR^{10}R^{11}R^{12}$ , et le quatrième centre chiral est sur l'atome de carbone du groupe hydroxyméthylène de la chaîne latérale  $-CH=CH-CH(OH)-CR^{10}R^{11}R^{12}$ . D'autres centres chiraux peuvent encore apparaître dans le groupe  $-CR^{10}R^{11}R^{12}$  ou dans les groupes alcoyles représentés par les symboles  $R^7$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  et  $R^{12}$ . La présence de centres chiraux, comme on le sait, conduit à l'existence d'isomérisie. Cependant, les composés de formule (X) ont tous une configuration telle que les chaînes latérales susmentionnées sont trans l'une par rapport à l'autre.

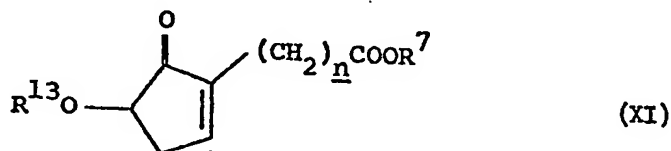
Le système de nomenclature décrit par Nelson, J. Med. Chem., 17(9), (1974), 911-918, est utilisé dans le présent texte en ce qui regarde les composés de formule (X).

Les composés de formule (X) ont d'intéressantes propriétés pharmacologiques parmi lesquelles, par exemple, la génération d'hypotension, la bronchodilatation, l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique et la stimulation de la contraction utérine, ainsi qu'une activité de dépression du système nerveux central.

Dans des tests de laboratoire, l'ester méthylique de la  $(\pm)$ -(10R et S, 15S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine  $E_1$  a une activité de 0,3 fois celle de la prostaglandine  $E_1$  naturelle pour la stimulation de la contraction utérine chez la rate, et la durée de son activité est comprise entre 3 et 7 minutes quand on l'administre par voie intraveineuse.

Chez le chat anesthésié, l'ester méthylique de la  $(\pm)$ -(10R et S, 15S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine  $E_1$  a une activité de 0,2 fois celle de la prostaglandine  $E_1$  pour provoquer une chute de tension diastolique de 20 mmHg quand on l'administre par voie intraveineuse.

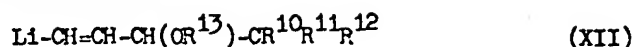
On prépare les composés de formule (X) par réaction des composés de formule générale



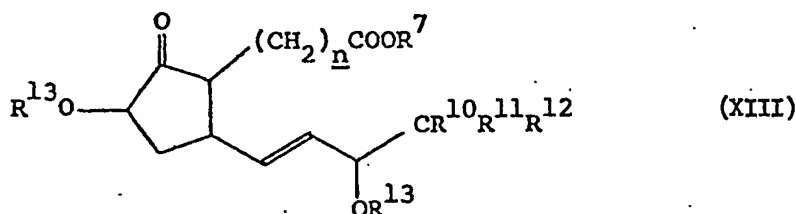
(dans laquelle  $R^7$  et  $n$  sont tels que définis précédemment, et  $R^{13}$  représente un groupe de protection convenable labile en milieu acide) avec une solution



d'un composé de formule générale :

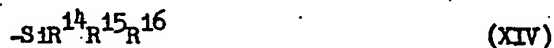


(dans laquelle  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$  et  $\text{R}^{13}$  sont tels que définis précédemment) dans un éther, par exemple l'éther diéthylique ou le tétrahydrofuranne, en présence d'un composé du cuivre, de préférence un composé cuivreux soluble dans l'éther solvant, en milieu anhydre, sous atmosphère inerte (par exemple azote ou argon), et à basse température (de préférence entre  $-10$  et  $-80^\circ\text{C}$ , plus particulièrement entre  $-15$  et  $-25^\circ\text{C}$ ), pour former des produits de formule générale :

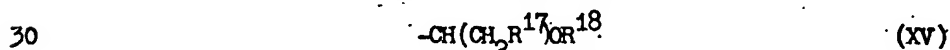


(dans laquelle  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  et  $n$  sont tels que définis précédemment, les groupes représentés par le symbole  $\text{R}^{13}$  étant identiques ou différents), puis hydrolyse des composés de formule (XIII) en milieu modérément acide (par exemple dans une solution aqueuse d'acide acétique à 60-80 % en volume en présence d'un solvant organique inerte, par exemple l'éther diéthylique ou le tétrahydrofuranne, et, de préférence, à une température de  $15$  à  $50^\circ\text{C}$ ) pour former des composés de formule (X).

Les groupes protecteurs labiles en milieu acide représentés par  $\text{R}^{13}$  qui conviennent sont ceux qui peuvent être aisément éliminés par hydrolyse acide et qui ne donnent pas naissance à des réactions secondaires, par exemple un groupe tétrahydropyranyle-2 non-substitué ou substitué par au moins un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien un groupe tétrahydrofuranyle-2, ou un groupe trialcoylsilyle de formule générale :



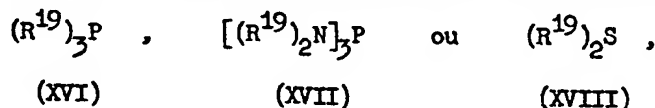
(dans laquelle  $\text{R}^{14}$  et  $\text{R}^{15}$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe méthyle ou éthyle et  $\text{R}^{16}$  représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone), par exemple un groupe triméthylsilyle, diméthylisopropylsilyle ou tert.-butyldiméthylsilyle, ou un groupe alcoxy-1 alcoyle de formule générale :



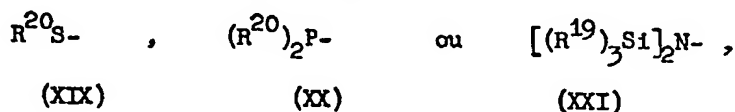
(dans laquelle  $\text{R}^{17}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle à

chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone et  $R^{18}$  représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone), par exemple un groupe éthoxy-1 éthyle.

- Les composés du cuivre qui conviennent comprennent les complexes  
5 formés par un cuivre-alcynyle, par exemple du cuivre-pentynyle, avec une phosphine tertiaire soluble dans l'eau, par exemple l'hexaméthylphosphotriamide, ou, plus particulièrement, les complexes formés par un halogénure cuivreux, par exemple l'iodure cuivreux, avec des composés de formules générales :



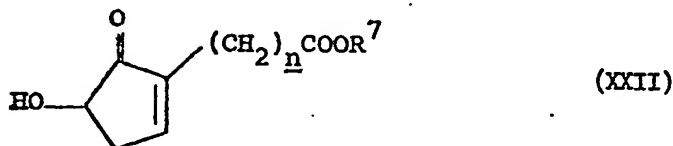
- 10 ou avec des ligandes de formules générales :



dans lesquelles  $R^{19}$  représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone et  $R^{20}$  représente un groupe aryle, par exemple un groupe phényle.

- 15 Les composés de formule (XII) et les composés du cuivre peuvent être préparés par application ou adaptation de méthodes connues, par exemple les méthodes décrites par Sih et coll., J.A.C.S. 97 (1975), 857-874 et par Corey et coll., J.A.C.S. 94 (1972), 7210.

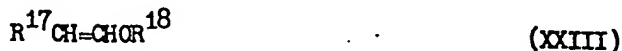
- 20 Les composés de formule (XI) peuvent être préparés à partir de composés de formule générale :



(dans laquelle  $R^7$  et  $n$  sont tels que définis précédemment), c'est-à-dire des composés englobés par la formule générale (I), par application ou adaptation de méthodes connues.

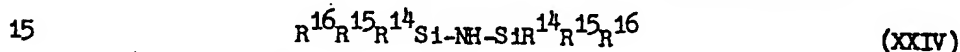
- 25 Par exemple, les composés de formule (XI) dans laquelle  $R^{13}$  représente un groupe tétrahydropyranyle-2 non-substitué ou substitué par au moins un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe tétrahydrofuranyle-2 ou un groupe alcoxy-1 alcoyle de formule (XV) (dans laquelle  $R^{17}$  et  $R^{18}$  sont tels que définis précédemment)  
30 peuvent être préparés par réaction des composés de formule (XXII) avec du

dihydro-2,3 pyranne, ou avec du dihydro-2,3 furanne ou avec un composé de formule générale :



(dans laquelle  $R^{17}$  et  $R^{18}$  sont tels que définis précédemment), par exemple de 5 l'éther éthylvinyle, en présence d'une quantité catalytique d'un acide, par exemple un acide minéral (tel que l'acide chlorhydrique concentré) ou un acide organique fort (par exemple l'acide p-toluènesulfonique). On exécute de préférence la réaction en présence d'un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure halogéné, tel que le dichlorométhane, à une température de 15 à 75°C, de préférence de 20 à 40°C.

Les composés de formule (XI) dans laquelle  $R^{13}$  représente un groupe trialcoylsilyle de formule (XIV) (dans laquelle  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  et  $R^{16}$  sont tels que définis précédemment) peuvent être préparés par réaction des composés de formule (XXII) avec un hexaalcoylidisilazane de formule générale :



(dans laquelle  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  et  $R^{16}$  sont tels que définis précédemment) en présence d'un trialcoylchlorosilane de formule  $R^{16}R^{15}R^{14}SiCl$  ( $R^{14}$ ,  $R^{15}$  et  $R^{16}$  étant tels que définis précédemment) ou de gaz chlorhydrique, en milieu anhydre, par exemple au sein de tétrahydrofuranne anhydre comme solvant.

20 Par le terme "méthodes connues" tel qu'on l'utilise dans le présent texte, on entend des méthodes antérieurement utilisées ou décrites dans la littérature.

Les exemples 1, 2 et 3 qui suivent illustrent la préparation des nouveaux composés de formule (I). Leur emploi dans la préparation des composés de formule (X) est illustré dans l'exemple de référence qui les suit.

#### EXEMPLE 1

On chauffe à reflux pendant 8 heures une solution de l'acide (±)-(époxy-1,2 oxo-5 cyclopentyl)-7 heptanoïque (3,0 g), dans de l'acide acétique glacial (75 ml). On élimine ensuite sous vide l'excès d'acide acétique, ce qui donne une huile qui cristallise au repos. On obtient, par recristallisation à partir d'un mélange d'eau et d'éthanol, de l'acide (±)-(acétoxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoïque (1,4 g), P.F. 62-65°C.

Analyse élémentaire : trouvé : C, 62,9; H, 7,8 %;

calculé pour  $C_{14}H_{20}O_5$  : C, 62,7; H, 7,5 %.

35 Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) d'une solution à 10 % de ce dernier acide dans du deutérochloroforme présente les pics

suyvants :

multiplets à 2,45 $\delta$  et 3,0 $\delta$  (J=19 cycles/seconde) (groupe méthylène de l'anneau),  
triplet à 2,30 $\delta$  (groupe méthylène de la chaîne adjacent au groupe carboxy),  
singulet à 2,1 $\delta$  (groupe acétoxy),

5 multiplet à 2,0 $\delta$ -2,5 $\delta$  (groupe méthylène de la chaîne adjacent à l'anneau).

L'acide (+)-(époxy-1,2 oxo-5 cyclopentyl)-7 heptanoïque utilisé dans la préparation ci-dessus s'obtient comme suit :

On traite lentement une solution agitée d'acide (oxo-5-cyclopentène-1 yl)-7 heptanoïque (16,5 g) dans du méthanol (400 ml) par de l'eau oxygénée/<sup>aqueuse</sup>  
10 (32 ml; force : 100 volumes) et par une solution aqueuse 4N d'hydroxyde de sodium (28 ml) à 5-10°C et on laisse l'ensemble reposer à la température ambiante pendant 18 heures. On concentre le mélange réactionnel sous vide (jusqu'à un volume d'environ 100 ml), puis on ajoute de l'eau (100 ml) au résidu. On lave le mélange avec du chloroforme et on élimine le chloroforme. On acidifie en-  
15 suite la solution aqueuse jusqu'à pH 3 au moyen d'acide acétique glacial. On extrait le mélange par du chloroforme et on lave à l'eau l'extrait chloroformique, puis on le sèche sur du sulfate de magnésium. On élimine le solvant sous vide, ce qui donne de l'acide (+)-(époxy-1,2 oxo-5 cyclopentyl)-7 heptanoïque (16,0 g) assez pur pour être utilisé pour la préparation de l'acide  
20 (+)-(acétoxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoïque sans autre purification.

L'acide (oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoïque utilisé dans la préparation ci-dessus s'obtient comme suit :

On ajoute du réactif de Jones 8N [90 ml; préparé en dissolvant du trioxyde de chrome (24,0 g) dans un petit volume d'eau, en traitant précau-  
25 tionneusement la solution par de l'acide sulfurique concentré (20,7 ml) et en diluant le mélange avec de l'eau jusqu'à 90 ml tout en refroidissant] à une solution agitée d'(hydroxy-7 heptyl)-2 cyclopentène-2 one (39,2 g) dans de l'acétone (400 ml), à 10-22°C, à un débit tel que la coloration rouge sombre produite par l'addition d'une goutte du réactif de Jones ait viré au vert  
30 avant l'addition de la goutte suivante. On agite ensuite le mélange résultant à 15-20°C pendant 90 minutes. On dilue le mélange réactionnel avec assez d'eau pour dissoudre les sels de chrome précipités, puis on l'extrait quatre fois par de l'éther diéthylique. On lave à l'eau les extraits étherés réunis, puis on les extrait trois fois par une solution aqueuse 2N de carbonate de sodium.  
35 On acidifie ensuite les solutions aqueuses réunies jusqu'à pH 1 en y ajoutant goutte à goutte de l'acide chlorhydrique concentré, et on extrait deux fois par de l'éther diéthylique. On sèche sur du sulfate de magnésium les extraits

étherés réunis et on les évapore sous vide, ce qui donne une huile qui cristallise au repos. Par recristallisation à partir d'un mélange d'éther de pétrole (P.E. 40-60°C) et d'éther diéthylique, on obtient de l'acide (oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoïque (28 g), P.P. 41-43°C.

- 5 Analyse élémentaire : trouvé : C, 68,1; H, 8,8 %;  
calculé pour  $C_{12}H_{18}O_3$  : C, 68,5; H, 8,6 %.

L'(hydroxy-7 heptyl)-2 cyclopentène-2 one utilisée comme matière de départ dans la préparation ci-dessus se prépare comme suit :

- On chauffe à reflux pendant 12 heures sous azote un mélange de (tétrahydrofuran-2 oxy)-7 heptanal (22 g) et de morpholino-1 cyclopentène, c'est-à-dire de morpholine-énamine de cyclopentanone, (21,4 g) dans du benzène (25 ml), et on élimine continuellement l'eau libérée, à l'aide d'une tête de Dean et Stark. On ajoute du benzène (10 ml) puis, goutte à goutte, de l'acide chlorhydrique à 18 % (28 ml) et on agite le mélange pendant 2 heures. On sépare la couche organique et on l'évapore. On ajoute au résidu de l'acide chlorhydrique concentré (72 ml) et du butanol (300 ml). On chauffe le mélange à 100°C pendant 1 heure, puis on concentre la solution, ce qui donne une huile. On ajoute de l'éther diéthylique, et on lave la solution étherée par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis par de l'eau et on la sèche sur du sulfate de sodium. On évapore le solvant et on distille le résidu sous pression réduite, ce qui donne de l'(hydroxy-7 heptyl)-2 cyclopentène-2 one (11,7 g), P.E. 125-170°C sous 0,15 mmHg;  $n_D^{25} = 1,490$ ;  $\lambda_{max}$  228 m $\mu$  (éthanol).

## EXEMPLE 2

### (+)-(Acétoxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoate de méthyle

- On traite une solution d'acide (+)-(acétoxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoïque (1,0 g, préparé comme décrit dans l'exemple 1) dans de l'éther diéthylique anhydre (10 ml) par une solution de diazométhane (0,32 g) dans de l'éther diéthylique anhydre (5 ml). On laisse reposer la solution à la température ambiante pendant 2 heures 1/2. On élimine sous vide l'éther diéthylique et l'excès de diazométhane, ce qui donne 1,06 g du composé cherché. [ $\nu_{max}$  1740  $cm^{-1}$ , 1720  $cm^{-1}$ , 1625  $cm^{-1}$ , 1380  $cm^{-1}$ , 1240  $cm^{-1}$ ;  $\lambda_{max}$  (éthanol) 232 m $\mu$ ; RMN (solution à environ 10 % dans le deutérochloroforme) : multiplets à 7,28 $\delta$ , 3,35-2,78, 2,7-2,26, 2,5-2,06, 2,0-1,05 $\delta$ , doublet de doublets à 5,15 $\delta$  (J=3 cycles/seconde et 7 cycles/seconde), singlets à 3,76 et 2,16.].

EXEMPLE 3

On traite 7,66 g de l'ester préparé comme décrit dans l'exemple 2 par un mélange de carbonate de sodium (200 mg) et d'eau (1 ml) dans du méthanol (100 ml) et on laisse le mélange reposer à la température ambiante pendant 5 20 heures. On évapore ensuite le méthanol sous vide, la température étant maintenue à environ 20°C. On ajoute de l'eau (30 ml) au résidu et on extrait trois fois le mélange par de l'éther diéthylique. On lave les extraits éthers réunis, par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur du sulfate de magnésium, et on les évapore sous vide, ce qui donne 10 une huile qui se solidifie au repos. On recristallise le solide à partir d'un mélange d'éther de pétrole (P.E. 40-60°C) et d'éther diéthylique, ce qui donne du (±)-(hydroxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoate de méthyle (2,21 g), P.F. 62,5-63,5°C.

Analyse élémentaire : trouvé : C, 65,0; H, 8,5 %;  
calculé pour  $C_{15}H_{20}O_4$  : C, 65,0; H, 8,4 %.

Exemple de référence

On ajoute rapidement, à l'aide d'une seringue, une solution de tert.-butyllithium dans du pentane (13,0 ml; 1,0 M) à une solution agitée de (±)-(éthoxy-1 éthoxy)-3 iodo-1 octène-1 trans (2,10 g) dans de l'éther diéthylique anhydre (50 ml), entre -70 et -80°C, sous atmosphère d'argon sec. On 20 agite le mélange résultant entre -70 et -80°C pendant encore 2 heures, ce qui donne une solution A.

Pendant ce temps, on ajoute avec une seringue de la tri-n-butylphosphine fraîchement distillée (1,4 ml) à une solution de complexe 25 d'iodure de cuivre(I)-tri-n-butylphosphine (2,22 g) dans de l'éther diéthylique anhydre, sous atmosphère d'azote sec, à la température ambiante, ce qui donne une solution B.

On transfère, à l'aide d'une seringue, la solution B dans la solution A et on agite le mélange jaune obtenu, entre -70 et -80°C, pendant 50 minutes, puis on le traite goutte à goutte, en utilisant une seringue, 30 par une solution de (±)-[(tétrahydropyranyl-2 oxy)-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl]-7 heptanoate de méthyle (1,71 g) dans de l'éther diéthylique anhydre (60 ml), tout en maintenant la température entre -70 et -80°C. On agite le mélange résultant entre -70 et -80°C pendant une heure, puis on le réchauffe jusqu'entre 35 -18 et -23°C et on l'agite entre -18 et -23°C pendant 45 minutes. On le traite ensuite goutte à goutte, en utilisant une seringue, par une solution aqueuse de sulfate d'ammonium (50 ml; à 20 % en poids/volume), puis on verse le

- mélange résultant dans un mélange d'éther diéthylique (100 ml) et de solution aqueuse froide de sulfate d'ammonium (50 ml; à 20 % en poids/volume). On sépare la couche aqueuse et on l'extrait trois fois par de l'éther diéthylique. On réunit les extraits à la couche étherée et on lave par une solution aqueuse
- 5 de sulfate d'ammonium (à 20 % en poids/volume) puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de magnésium et on évapore sous vide (en maintenant la température en dessous de 40°C), ce qui donne une huile brun pâle (6,88 g). On traite 6,70 g de cette huile par un mélange d'acide acétique glacial (65 ml), d'eau (35 ml) et de tétrahydrofu-
- 10 ranne (10 ml), et on laisse reposer le mélange à 40°C pendant 20 heures. On l'évapore ensuite sous vide (en maintenant la température en dessous de 40°C). On ajoute du toluène (20 ml) au résidu et on évapore à nouveau le mélange, pour éliminer les dernières traces d'acide acétique et d'eau, ce qui donne comme résidu une huile brun pâle (6,30 g).
- 15 On soumet à la chromatographie en colonne sur 140 g de gel de silice une portion (2,40 g) de ce résidu, en éluant avec un mélange (1/2 en volumes) d'acétate d'éthyle distillé et de cyclohexane distillé, pour produire deux composants diastéréoisomères de 1'[(hydroxy-3 octène-1 trans-yl)-2 hydroxy-4 oxo-5 cyclopentyl]-7 heptanoate de méthyle.
- 20 Par analogie avec les prostaglandines connues, on pense que la substance (25 mg) la plus proche de l'origine (composant "4a") est l'ester méthylrique de la (+)-(10R et S, 15S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E<sub>1</sub> [RMN (solution à environ 5 % en poids/volume dans le deutérochloroforme) :
- 25 multiplets à 0,85-1,0δ, 1,05-1,95δ, 2,0-2,5δ, 2,5-2,9δ, 3,8-4,4δ et 5,4-5,8δ, singulet à 3,65δ]. On purifie davantage les 25 mg du composant 4a par chromatographie en couche mince sur gel de silice, en éluant avec un mélange (7/3 en volumes) de dichlorométhane et d'acétone et on examine le produit purifié (7,3 mg) par spectre de masse (ion moléculaire à 368, ions-fragments à 297, 265 et 247).
- 30 De même, on pense que la substance (30 mg) la plus éloignée de l'origine (composant "4b") est l'ester méthylrique de la (+)-(10R et S, 15R)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E<sub>1</sub>.
- Le spectre RMN du composant 4b est identique à celui du composant 4a. On purifie davantage les 30 mg du composant 4b par chromatographie en couche
- 35 mince dans des conditions semblables à celles utilisées pour le composant 4a et le produit purifié (10,5 mg) a un spectre de masse identique à celui du composant 4a purifié.

Le (+)-[(tétrahydropyranyl-2 oxy)-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl]-7 heptanoate de méthyle utilisé comme matière de départ se prépare comme suit :

On ajoute goutte à goutte une solution d'acide p-toluènesulfonique (20 mg) dans du dichlorométhane anhydre (5 ml) à un mélange agité de (+)-(hydroxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoate de méthyle (1,2 g; préparé comme décrit dans l'exemple 3) et de dihydro-2,3 pyranne dans du dichlorométhane anhydre (20 ml), en refroidissant pour maintenir la température en dessous de 30°C. Au bout d'une heure, on ajoute goutte à goutte une nouvelle quantité de dihydro-2,3 pyranne (0,3 g) et on agite le mélange pendant encore 10 une heure. On ajoute de la pyridine (100 mg), et on lave le mélange par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on le sèche sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide, à la fin sous 0,1 mmHg et à 50°C pendant 4 heures, ce qui donne du (+)-[(tétrahydropyranyl-2 oxy)-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl]-7 heptanoate de méthyle (1,9 g), sous forme d'une huile brune, 15 assez pure pour être utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.



La présente invention englobe dans son domaine les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé du cyclopentane de formule (I) ou, quand  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, un de ses sels non-toxiques, avec un support ou un enrobage pharmaceutiques. En pratique clinique, les nouveaux composés de la présente invention seront normalement administrés par voie orale, rectale, vaginale ou parentérale.

Les compositions solides pour l'administration orale comprennent les comprimés, les pilules, les poudres dispersables et les granulés. Dans ces compositions solides, un ou plusieurs des composés actifs sont mélangés avec au moins un diluant inerte tel que le carbonate de calcium, l'amidon de pomme de terre, l'acide alginique ou le lactose. Ces compositions peuvent aussi contenir, comme c'est de pratique courante, des substances additionnelles autres que des diluants inertes, par exemple des agents lubrifiants, tels que le stéarate de magnésium. Les compositions liquides pour l'administration orale comprennent les émulsions, solutions, suspensions, sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant les diluants inertes communément utilisés dans la technique, tels que l'eau et l'huile de paraffine. Outre les diluants, ces compositions peuvent contenir aussi des adjuvants, tels que des agents mouillants et des agents de suspension, des édulcorants, des agents aromatisants, des parfums et des agents de conservation. Les compositions selon l'invention pour l'administration orale comprennent aussi les capsules de matière ingérable telle que la gélatine, contenant une ou plusieurs des substances actives avec ou sans addition de diluants ou d'excipients.

Les compositions solides pour l'administration vaginale comprennent les ovules préparés de façon connue en soi et contenant un ou plusieurs des composés actifs.

Les compositions solides pour l'administration rectale comprennent les suppositoires préparés de façon connue en soi et contenant un ou plusieurs des composés actifs.

Les préparations selon l'invention pour l'administration parentérale comprennent les solutions, suspensions ou émulsions stériles aqueuses et non-aqueuses. Comme exemples de solvants et de milieux de suspension non-aqueux, on peut citer le propylène-glycol, le polyéthylène-glycol, les huiles végétales telles que l'huile d'olive, et les esters organiques injectables tels que l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent aussi contenir des adjuvants tels que des agents de conservation, des agents mouillants, émulsifiants et dispersants. On peut les stériliser, par exemple par filtration à travers un

filtre retenant les bactéries, par incorporation d'agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent aussi être fabriquées sous forme de compositions solides stériles, qu'on peut dissoudre extemporanément dans de l'eau stérile ou autre milieu injectable stérile.

- 5 Le pourcentage d'ingrédient actif dans les compositions selon l'invention peut varier, mais il est nécessaire qu'il constitue une proportion telle qu'on obtienne un dosage convenable pour l'effet thérapeutique désiré. Bien entendu, plusieurs formes de dosage unitaire peuvent être administrées à peu près en même temps.
- 10 En général, les préparations doivent normalement contenir au moins 0,025 % en poids de substance active quand elles sont destinées à l'administration par injection; pour l'administration orale, les préparations contiendront normalement au moins 0,1 % en poids de substance active. La dose employée dépend de l'effet thérapeutique cherché, de la voie d'administration
- 15 et de la durée du traitement. Chez l'adulte, les doses vont généralement de 0,0002 à 2,0 mg par kg de poids corporel en administration intraveineuse, de préférence par perfusion intraveineuse au taux de 0,0001 à 1,0 mg par kg de poids corporel et par minute, à titre de médicaments hypertenseurs, et, par voie orale, de 0,001 à 0,3 mg par kg de poids corporel, à titre d'inhibiteurs
- 20 de la sécrétion d'acide gastrique. Si c'est nécessaire, ces doses peuvent être répétées comme et quand il le faut.

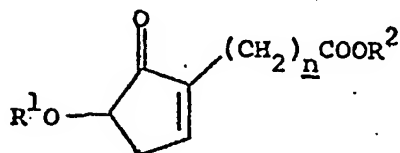
L'exemple suivant illustre les compositions pharmaceutiques selon l'invention.

#### EXEMPLE 4

- 25 On dissout de l'acide (+)-(acétoxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoïque (300 mg) dans de l'éthanol (1 ml) et on ajoute la solution obtenue à une solution aqueuse (12 ml) contenant du carbonate de sodium (50 mg). On ajoute ensuite une solution aqueuse de chlorure de sodium (à 0,9 % en poids/volume; 2 ml) pour obtenir un volume final de 15 ml. On stérilise alors la
- 30 solution par passage à travers un filtre retenant les bactéries et on la met, par portions de 1,5 ml, dans des ampoules de 5 ml, ce qui donne 30 mg de dérivé de l'acide heptanoïque (sous forme de son sel de sodium) par ampoule. On lyophilise le contenu des ampoules et on les scelle. Le contenu d'une ampoule dans un volume convenable, par exemple 2 ml, d'eau ou de sérum physiologique
- 35 stériles donne une solution prête pour l'administration par injection.

# REVENDEICATIONS

1. Dérivés du cyclopentane de formule générale :



(dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle carboxy-  
 5 lique, R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 12 atomes de carbone, et n représente un nombre entier de 4 à 8) et, quand R² représente un atome d'hydrogène, les sels de ces dérivés.

2. L'acide (±)-(acétoxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoïque et  
 10 ses sels, le (±)-(acétoxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoate de méthyle, le (±)-hydroxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoate de méthyle.

3. Procédé de préparation d'un dérivé du cyclopentane selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule générale :



(dans laquelle R² et n sont tels que définis dans la revendication 1) avec un  
 15 acide minéral ou avec un acide carboxylique de formule R¹'-OH dans laquelle R¹' représente un groupe acyle carboxylique.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on utilise  
 20 un acide minéral dilué pour obtenir un dérivé du cyclopentane selon la revendication 1 dans lequel R¹ représente un atome d'hydrogène.

5. Procédé selon la revendication 3 ou 4, caractérisé en ce que la  
 réaction est exécutée à la température de reflux du mélange réactionnel.

6. Procédé de préparation d'un dérivé du cyclopentane de la formule  
 25 générale représentée dans la revendication 1 dans laquelle R² représente un groupe alcoyle contenant de 1 à 12 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'on estérifie un acide carboxylique de cette même formule mais dans laquelle R² représente un atome d'hydrogène par des méthodes connues pour la transformation  
 du groupe carboxy en un groupe alcoxycarbonyle contenant de 1 à 12 atomes de  
 30 carbone dans sa partie alcoxy.

7. Procédé selon la revendication 3 ou 6 dans lequel le dérivé du cyclopentane obtenu, de la formule générale représentée dans la revendication 1, est un composé de cette formule dans laquelle  $R^1$  représente un groupe acyle carboxylique, caractérisé en ce qu'on hydrolyse, par des méthodes connues en soi, le groupement  $R^1O-$  dudit composé en groupe hydroxy.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 5 et 7 suivi de l'étape de transformation, par des méthodes connues en soi, du dérivé du cyclopentane obtenu, de la formule générale représentée dans la revendication 1, dans le cas où  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, en un sel.

10 9. Compositions pharmaceutiques comprenant, à titre d'ingrédient actif, au moins un dérivé du cyclopentane de la formule représentée dans la revendication 1 ou, quand  $R^2$  dans cette formule représente un atome d'hydrogène, un sel non-toxique d'un tel dérivé, en association avec un support ou un enrobage pharmaceutiques.